

Somnologie 2016 · 20:119–124
DOI 10.1007/s11818-016-0060-x
Eingegangen: 22. April 2016
Angenommen: 29. April 2016
Online publiziert: 3. Juni 2016
© The Author(s) 2016. This article is available
at SpringerLink with Open Access



Ingo Fietze¹ · Christoph Nissen^{1,2} · Thomas Erler^{1,3} · Peter Young^{1,4}

¹ Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

² Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

³ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Westbrandenburg GmbH, Potsdam, Deutschland

⁴ Klinik für Schlafmedizin und neuromuskuläre Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Non-24: eine unterschätzte zirkadiane Schlafstörung bei Blinden

Die Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Störung, im Englischen „Non-24-Hour Sleep-Wake Disorder“ (N24SWD) und hier kurz Non-24 genannt, gehört zu den zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, und man geht davon aus, dass 50–80 % der Blinden an dieser Störung leiden, weil sie Schlafstörungen haben [1]. Weltweit gibt es ca. 39 Millionen blinde Menschen [25]. Die Prävalenz und geschlechtliche und ethnische Unterschiede von Non-24 sind bisher nicht bekannt, weder bei Erwachsenen noch bei Kindern. Die Prävalenzunterschiede zwischen angeborener und erworbener Blindheit sind ebenso nicht erforscht wie die Prävalenz bei partiell Blinden oder den nichtblinden Personen.

In Deutschland gilt nach den gesetzlichen Bestimmungen und Versorgungsrichtlinien eine Person als blind, wenn ihre Sehschärfe auf dem besseren Auge auch mit optimaler Brillen- oder Kontaktlinsenkorrektur höchstens $1/50 = 0,02$ beträgt (vereinfacht als Sehrest $\leq 2\%$ ausgedrückt), oder wenn andere dauerhafte Störungen des Sehvermögens vorliegen, die dieser Beeinträchtigung gleichzusetzen sind [5]. Von der Definition der legalen Blindheit ist die völlige Blindheit oder auch Vollblindheit zu unterscheiden, d. h. ein Zustand, bei dem keinerlei Lichtwahrnehmung mehr möglich ist. Die Mehrzahl der vollblinden Personen (bis zu 70 %) lebt mit einem anomalen zirkadianen Rhythmus, der nicht mit dem 24-Stunden-Tag synchronisiert ist. Bei den meisten liegt ein freilaufender

Rhythmus vor und bei einem kleineren Teil Phasenverschiebungen [7, 11, 18, 20, 22]. Unter den Blinden, die noch eine Rest-Lichtwahrnehmung haben, sind bis zu 30 % von der fehlenden Synchronisation bzw. einer Phasenverschiebung betroffen und könnten unter Non-24 leiden [11, 21, 22].

Licht als Zeitgeber für die innere Uhr

Die endogenen Rhythmen werden durch die sogenannte innere zentrale Uhr (Master Clock), lokalisiert im suprachiasmatischen Nukleus (SCN) im Hypothalamus, bestimmt. Dieses innere Taktsystem ist zu großem Teil genetisch festgelegt und individuell verschieden. Bei den meisten Menschen ist die biologisch bedingte Periode für Wachen und Schlafen etwas länger als der 24-Stunden-Tag. Im Mittel beträgt die Periodenlänge 24,2 Stunden bei sehenden Personen [7]. Das konnte bereits in frühen Experimenten zur Schlaf-Wach-Regulation sowie in jüngerer Zeit auf molekularer Ebene gezeigt werden. Um mit dem Umgebungs-Tag-Nacht-Zyklus synchron zu bleiben, muss die innere Uhr daher täglich neu adjustiert werden, d. h. in der Regel etwas nachgestellt. Licht, besonders der tägliche Licht-Dunkel-Zyklus der Sonne, ist der wichtigste Zeitgeber für die Synchronisation des endogenen zirkadianen Rhythmus mit dem 24-Stunden-Tag [20].

Das Lichtsignal wird einerseits über die Stäbchen und Zapfen der Retina

aufgenommen und über den Sehnerv in das Sehzentrum des Gehirns geleitet, wo das bewusste Bildsehen entsteht. Andererseits wird Licht auch über intrinsische photosensitive retinale Ganglienzellen registriert, die für die Weitergabe der Lichtinformation über den retinohypothalamischen Trakt (RHT) direkt an den SCN verantwortlich sind [18, 20]. Der tägliche Licht-Dunkel-Wechsel führt zur Synchronisation der inneren Uhr mit dem 24-Stunden-Tag der Umgebung. Der SCN gibt das Zeitsignal an die unterschiedlichsten Stellen im Gehirn weiter und ist der Schrittmacher dafür, dass letztendlich alle zentralen und peripheren zirkadianen Rhythmen des Körpers mit den Erfordernissen des Tag-Nacht-Rhythmus der Umgebung synchronisiert werden. Dies betrifft den Schlaf-Wach-Rhythmus und damit verbundene endokrine Rhythmen (z. B. Melatonin, Kortisol, Thyroxin), kardiovaskuläre Rhythmen (z. B. Blutdruck, Herzfrequenz), metabolische Rhythmen (z. B. Insulinsekretion, Glukosetoleranz, Lipidstoffwechsel), die Körperkerntemperatur, kognitive Leistungen und auch das Immunsystem [14].

Auswirkungen von Non-24

Zirkadiane Rhythmusstörungen sind mit einem wiederkehrenden oder chronischen Muster einer Schlaf-Wach-Störung assoziiert, die primär entweder auf akuten zeitlichen Verhaltensänderungen relativ zum endogenen zirkadianen Zeit-

Tab. 1 Pre-Screening der Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Rhythmusstörung (Non-24) mittels eines 8-item Fragebogens [12]**Prädiktive Befunde für eine Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Rhythmusstörung**

1. Keine Lichtwahrnehmung?
2. Bilaterale oder unilaterale Enukleation?
3. Stunden an Schlaf während der Nacht?
4. Zyklen von gutem und Zyklen von schlechtem Schlaf?
5. Probleme, innerhalb von 30 min einzuschlafen?
– Nicht im letzten Monat
– Weniger als 1 Mal pro Woche
– 1–2 Mal pro Woche
– 3 Mal oder öfter pro Woche
6. Während des letzten Monats: Wie häufig war es ein Problem für Sie, Dinge mit Begeisterung zu erledigen?
– Überhaupt kein Problem
– Nur ein sehr kleines Problem
– Schon ein Problem
– Ein sehr großes Problem
7. Während des letzten Monats: Wie häufig haben Sie ein Medikament gegen Schlafprobleme genommen (rezeptpflichtig oder freiverkäuflich)?
– Überhaupt nicht
– Weniger als 1 Mal pro Woche
– 1–2 Mal pro Woche
– 3 Mal oder öfter pro Woche
8. Änderung des Schlafverhaltens nach Rückgang der Sehfähigkeit?
– Keine Veränderung
– Ja, Veränderungen festgestellt
– Entfällt, da ständig sehfähig

system (z. B. Jetlag, Nachtschichtarbeit) oder auf einer Nichtsynchronisation der endogenen zirkadianen Rhythmen und des Schlaf-Wach-Rhythmus beruht [1]. Bei Non-24 handelt es sich um den Typ freilaufender Rhythmus, d. h. der endogene zirkadiane Rhythmus ist nicht mit dem 24-Stunden-Tag synchronisiert, sondern läuft frei entsprechend seiner individuellen Periodenlänge [9]. Dies bedeutet, dass sich das durch die innere Uhr bestimmte Schlaf-Wach-Bedürfnis dieser Personen gegenüber dem 24-Stunden Hell-Dunkel-Tag täglich immer weiter verschiebt, z. B. um 10 Minuten täglich. Es findet ein zyklischer Wechsel zwischen Auseinanderdriften und einer Wiederannäherung statt. Je nach Länge der endogenen zirkadianen Periode kann es Wochen oder Monate dauern, bis die biologische Nacht wieder mit

der äußeren Nacht und der biologische Tag mit dem äußeren Tag zusammenfällt. Bei einer zirkadianen endogenen Periode von 24,2 Stunden, d. h. einer Verlängerung des biologischen Tags um nur 12 Minuten gegenüber dem 24-Stunden-Tag, dauert es 120 Tage, bis äußere und innere Nacht zumindest für eine kurze Zeit wieder parallel laufen. Bei einer zirkadianen Periode von 24,5 Stunden beträgt die tägliche Verschiebung 30 Minuten, und eine Gleichschaltung mit dem äußeren Hell-Dunkel-Tag ist alle 48 Tage zu erwarten.

Die meisten Blinden versuchen aus sozialen und/oder beruflichen Gründen, sich dem 24-Stunden-Tag in ihren Schlaf- und Wachzeiten anzupassen und nicht ihrem endogenen Rhythmus zu folgen. Dies hat einen hohen Leidensdruck zur Folge und führt dazu, dass sie in Zeiten, in denen ihr biologischer Tag mit der äußeren Nacht zusammenfällt, zu wenig und schlecht schlafen und tagsüber (ihrer biologischen Nacht) müde sind, sich nicht konzentrieren können, missgestimmt sind und öfter ungewollt einschlafen [23]. Hauptsymptome von Non-24 sind Schlafstörungen und/oder eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, die sich mit (deutlich kürzeren) Zeiten besseren Schlafs und besserer Wachheit zyklisch abwechseln. Die Schlafstörung kann auch zu klinisch relevantem Stress oder Funktionsbeeinträchtigungen auf den verschiedensten Gebieten führen [2].

Diagnose von Non-24

Non-24 ist sowohl bei den betroffenen Patienten als auch bei den meisten Ärzten, die blinde Patienten mit Schlafstörungen behandeln, weitgehend unbekannt. Ein Verdacht auf eine zirkadiane Rhythmusstörung als Ursache für die Schlafstörung kommt daher oft gar nicht auf, und Überweisungen zum Schlafmediziner für eine ausführliche Untersuchung und korrekte Diagnose erfolgen äußerst selten. Daher ist Non-24 bei Blinden kaum diagnostiziert.

Da Non-24 definitionsgemäß eine Nichtsynchronisation der endogenen zirkadianen Rhythmen mit dem 24-Stunden-Tag ist, bietet die Messung des

Schlaf-Wach-Zyklus eine zuverlässige Methode für die Diagnose dieses Syndroms. Erforderlich sind eine ausführliche Schlafanamnese und das Führen eines Schlaftagebuchs über längere Zeit bis zu mehreren Monaten – besonders bei Patienten mit nicht stark von 24 Stunden abweichenden zirkadianen Perioden – um das individuelle Schlaf-Wach-Muster identifizieren zu können. Zusätzlich ist die Aktigraphie hilfreich, um zirkadiane Schlaf-Wach-Störungen zu detektieren [1, 8, 9]. Da blinde Patienten natürlich auch unter Nicht-Non 24-bedingten Schlafstörungen leiden können, kann die Polysomnographie wichtige Hinweise zum Ausschluss oder zur Bestätigung anderer oder zusätzlicher Ursachen für die Schlafstörungen geben.

Das Epiphysenhormon Melatonin wird als zuverlässiger Marker des zirkadianen Zeitsystems angesehen [4, 7]. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass die Messung des Hauptmetaboliten von Melatonin, 6-Sulfatoxymelatonin, im Urin (sequenziell alle 3–4 Stunden) eine zuverlässige Methode dafür ist festzustellen, ob ein Patient Non-24 hat [15]. Melatonin definiert die biologische Nacht durch die ungefähr 10 Stunden, in denen es sezerniert wird. Es unterliegt einem ausgeprägten zirkadianen Rhythmus mit durchgehend niedrigen, kaum detektierbaren Spiegeln während des biologischen Tags und einem steilen Anstieg zu Beginn der biologischen Nacht, einem Maximum in der Mitte der biologischen Nacht und einem steilen Abfall in den frühen Morgenstunden [3, 10, 11].

Kürzlich ist ein Pre-Screening Fragebogen (■ Tab. 1) entwickelt worden, der auch Nichtspezialisten die Chance gibt, eine Verdachtsdiagnose auf Non-24 zu erheben und die Patienten zur Verifizierung an einen Spezialisten weiterzuweisen. Er besteht aus 8 Fragen, deren positiver prädiktiver Wert 88 % betrug, der negative prädiktive Wert war 79 %. Die Anwendung auf ein Datenset von 1262 blinden Frauen ergab, dass 61 % der vollblinden Personen und 27 % der Blinden mit etwas Lichtwahrnehmung zu einem eingehenderen Screening überwiesen worden wären [12]. Dieser Fragebogen könnte durchaus geeignet sein, auch

I. Fietze · C. Nissen · T. Erler · P. Young

Non-24: eine unterschätzte zirkadiane Schlafstörung bei Blinden

Zusammenfassung

Die Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Störung, kurz Non-24, ist eine sehr seltene zirkadiane Rhythmusstörung. Sie kommt jedoch bei der Mehrzahl der völlig blinden Personen aufgrund der fehlenden Lichtempfindung als Zeitgeber für die Adjustierung ihres zirkadianen Schrittmachers, der inneren Uhr, vor. Bis zu 70 % der vollblinden Personen müssen damit leben, dass ihr intrinsischer zirkadianer Rhythmus nicht mit dem 24-Stunden-Tag der Umgebung synchronisiert ist. Die meisten passen sich den sozialen und beruflichen Anforderungen und damit dem regulären 24-stündigen Tag an, obwohl ihr innerer zirkadianer Rhythmus von Schlafen und Wachen nicht dem 24-Stunden-Rhythmus folgt. Schlafstörungen und exzessive Tagesschläfrigkeit sind die

Folge. Da die Phasen des 24-Stunden-Tages und ihres endogenen zirkadianen Rhythmus zyklisch zum Teil parallel und dann wieder auseinanderlaufen, sind die Symptome auch zyklisch ab- und zunehmend. Klinisches Bild ist eine intermittierend ausgeprägte Schlafstörung. Diese Besonderheiten einer zyklischen Schlafstörung, verursacht durch eine Non-24-Rhythmik, sind selbst Schlafmedizinern häufig nicht bekannt. Die Diagnose von Non-24 umfasst eine ausführliche Schlafanamnese, einen spezifischen Fragebogen und ein mindestens zweiwöchiges Schlaftagebuch, möglichst mit Aktigraphie und eventuell einer Polysomnographie zur Differenzialdiagnostik. Derzeit basiert die symptomatische Behandlung einer Insomnie oft auf der Anwendung von Hypnotika oder Psychopharmaka und die der

Tagesmüdigkeit auf Stimulanzien. Melatonin ist eine Behandlungsoption, in Deutschland aber nicht für die Synchronisation des Schlaf-Wach-Rhythmus zugelassen. Tasimelteon, ein Melatoninrezeptoragonist, der in der EU kürzlich speziell für Non-24 zugelassen wurde, stellt einen kausalen Therapieansatz für Non-24 bei vollblinden Patienten dar. Die Therapie mit Tasimelteon ist in der Lage, einen nicht-synchronisierten intrinsischen zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus an den 24-Stunden-Tag anzupassen.

Schlüsselwörter

Nicht-24-Stunden-Schlaf-Wach-Syndrom (Non-24) · Zirkadianer Rhythmus · Blind · Melatoninrezeptoragonist · Tasimelteon

Non-24: an underestimated circadian sleep-wake disorder in blind people

Abstract

The non-24-hour sleep-wake disorder (Non-24) is a very rare circadian rhythm disorder but present in the majority of totally blind people due to the lack of the photic time cue to reset their circadian pacemaker, the master clock. Up to 70 % of totally blind people have to live with their intrinsic circadian rhythm not aligned to the environmental 24-hour day. Due to social and professional demands, most of them attempt to live on a regular 24-hour schedule, although their intrinsic circadian rhythm of sleep and wakefulness follows a non-24-hour cycle. This may result in sleep disturbances and excessive sleepiness during the day. Since the phases of the environmental

24-hour day and of their endogenous circadian rhythm cyclically run in and out of synchrony with each other, symptoms also cyclically increase and decrease. The clinical picture is an intermittent sleep disorder. The characteristics of a cyclic sleep disorder, caused by a Non-24 rhythm, often are not even known to sleep specialists. Diagnosis of Non-24 includes a detailed sleep history, a specific questionnaire, a sleep diary kept over at least 2 weeks, preferably actigraphy and, possibly, polysomnography for differential diagnosis. Currently, symptomatic treatment of insomnia is often centered on prescribing hypnotics or psychopharmaceuticals while stimulants

are used to address daytime sleepiness. Melatonin may be a treatment option but is not labelled for synchronization of the sleep-wake rhythm in Germany. Recently, tasimelteon, a melatonin receptor agonist, has received EU approval and provides a causal therapy for Non-24 in totally blind people. Treatment with tasimelteon is able to entrain the non-synchronized endogenous circadian sleep-wake rhythm to the 24-hour day.

Keywords

Non-24-hour sleep-wake disorder (Non-24) · Circadian rhythm · Blind · Melatonin receptor agonist · Tasimelteon

von nicht auf Schlafmedizin spezialisierten Medizinern angewendet zu werden. Aus klinischen Beobachtungen lässt sich schon durch die Kombination von völliger Erblindung und zyklisch auftretender Schlafstörung mit einer hohen Sensitivität auf eine Non-24 schließen. Das zeigt deutlich, dass die wichtigste Voraussetzung für eine Diagnose von Non-24 eine erhöhte Vigilanz für diese Schlafstörung darstellt.

Therapie von Non-24

Die Therapie von Non-24 beschränkt sich bisher weitgehend auf eine symptomatische Behandlung der Schlaf-Wach-Störung und geht nicht die zugrunde liegende Ursache der zirkadianen Nicht-synchronisation an, oft in Unkenntnis der eigentlichen Ursache. Für die Einschlaf- und Durchschlafstörungen nachts werden Substanzen verschiedenster Art (Hypnotika, Sedativa, Antidepressiva) verordnet und zur Therapie der Tagesschläfrigkeit möglicherweise Stimu-

lanzien. Alle diese Substanzen können Nebenwirkungen haben und bei einem wechselnden Beschwerdebild oft nur bedingt die Symptomatik bessern. Nicht medikamentöse Therapieverfahren zur Therapie von Non-24 sind bislang nicht evaluiert.

Melatonin

Melatonin ist ein schlafförderndes Hormon, welches in der Epiphyse auf ein „Nacht“-Signal, das sog. dim light melatonin onset (DMLO), vom SCN hin-

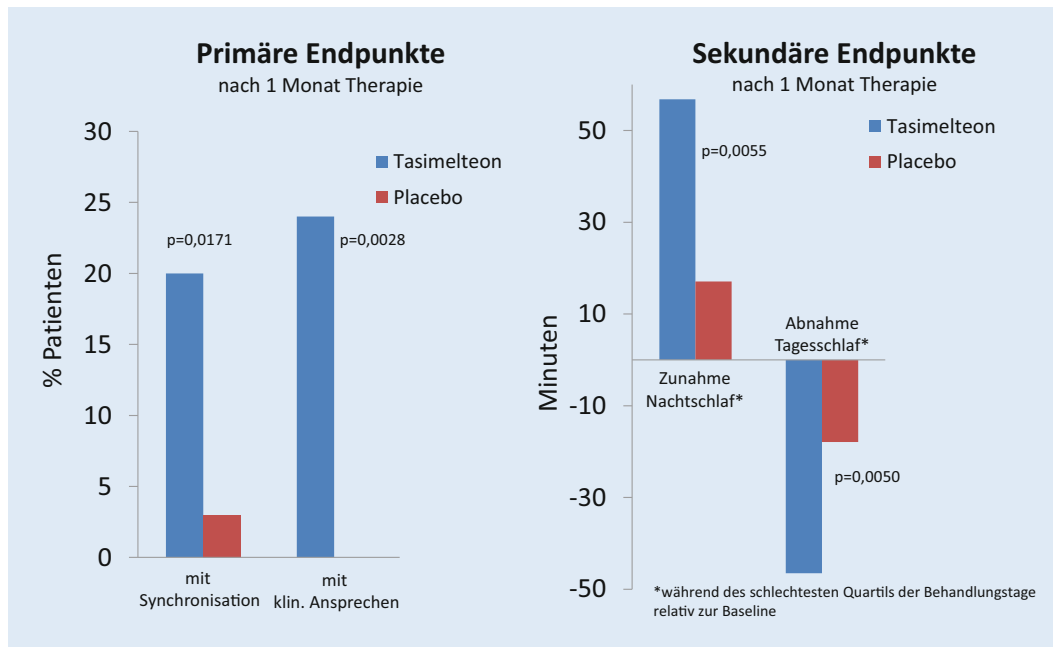


Abb. 1 ◀ SET-Studie: Effekte einer 4-wöchigen Behandlung mit Tasimelton (20 mg) oder Placebo, alle 24 Stunden abends zu derselben Zeit, bei vollblinden Patienten mit einem Nicht-24-Stunden-zirkadianen Schlaf-Wach-Syndrom [16]

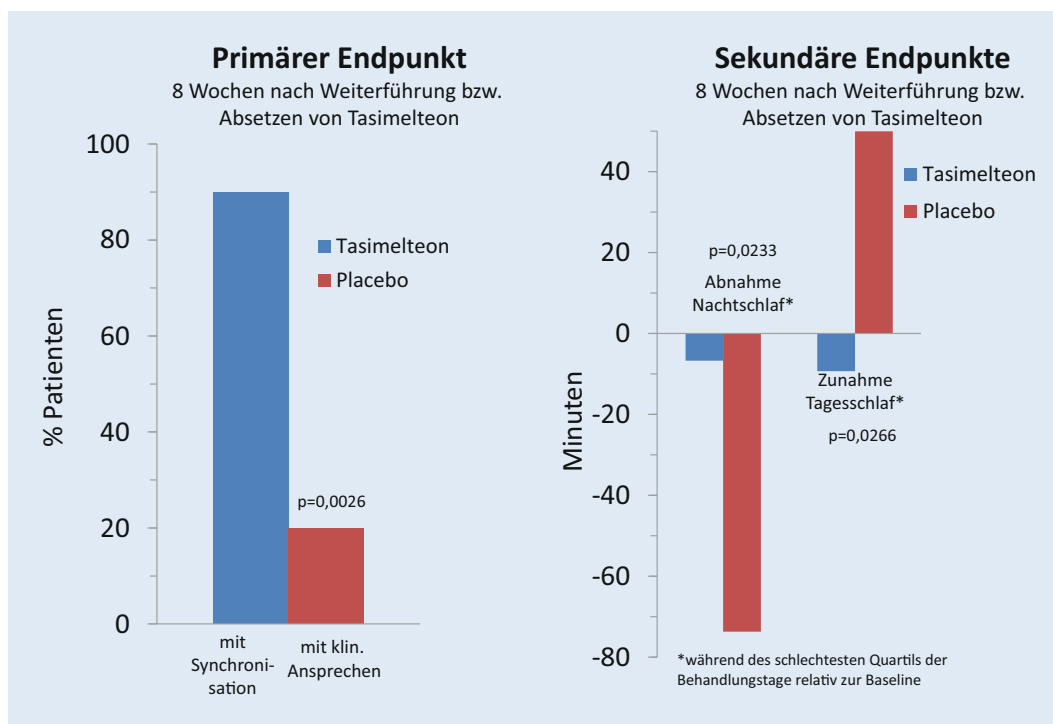


Abb. 2 ◀ RESET-Studie: Effekte des Absetzens von Tasimelton bei Tasimelton-synchronisierten vollblinden Patienten mit einem Nicht-24-Stunden-zirkadianen Schlaf-Wach-Syndrom [16]

produziert und sezerniert wird. Der Melatoninspiegel steigt ungefähr 1–2 Stunden vor der normalen Schlafenszeit einer Person an. Wenn das „Nacht“-Signal vom SCN abnimmt, geht die Melatoninsekretion zurück, und es werden andere zirkadiane Systeme wie z. B. Kortisol aktiviert, die die Aufwachphase einleiten [3, 6]. Melatoninrezeptoren (Subtypen M_1 , M_2) sind nicht nur im SCN lokalisiert,

sondern auch in den verschiedensten Regionen des Gehirns sowie in sehr vielen peripheren Geweben, und es wird angenommen, dass Melatonin nicht nur Einfluss auf den Schlaf-Wach-Rhythmus hat, sondern darüber hinaus noch viele andere zirkadiane physiologische Prozesse beeinflusst [19].

Exogenes Melatonin wird klinisch als Chronotherapeutikum und damit zur

Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus eingesetzt. Metaanalysen haben jedoch gezeigt, dass Melatonin meist nicht ausreichend wirksam ist in der Behandlung der meisten primären Schlafstörungen [13]. Ein anderer Grund mag sein, dass es nur wenige Patienten gibt, bei denen ein relevantes Melatonindefizit vorliegt. Retardiertes Melatonin hat in Deutschland eine Indikation in der kurzzeitigen

Therapie der Insomnie bei Menschen ab 55 Jahren [17]. Hier konnte der chronotherapeutische Effekt gezeigt werden.

Melatoninrezeptoragonist Tasimelteon

Vor kurzem hat die EMA den Melatoninrezeptoragonisten Tasimelteon in der Europäischen Union zur Behandlung des Nicht-24-Stunden Schlaf-Wach-Syndroms (Non-24) bei völlig Blinden zugelassen [24]. In USA erfolgte die Zulassung Anfang 2014. Tasimelteon ermöglicht erstmals eine kausale Therapie von Non-24 bei Blinden ohne Lichtwahrnehmung, da es zur Adjustierung der zirkadianen (nicht auf 24 Stunden eingestellten) Uhr führt, wie dies normalerweise durch Licht geschieht. Tasimelteon soll abends eine Stunde vor der Schlafenszeit eingenommen werden, und zwar jeden Tag zur selben Zeit. Die Einnahme muss chronisch erfolgen, da die Synchronisierung täglich unterstützt werden muss.

Die Wirksamkeit von Tasimelteon wurde durch zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studien belegt [16]. In die *SET-Studie* wurden 84 vollblinde Patienten mit Non-24 und Schlaf-Wach-Symptomen eingeschlossen und über 6 Monate mit Tasimelteon jeden Tag abends zur gleichen Zeit behandelt. Tasimelteon führte nach einem Monat (primärer Endpunkt) bei 20 % der Patienten zu einer Synchronisierung der zirkadianen Rhythmen gemessen an 6-Sulfatoxymelatonin im Urin (Placebo 2,6 %) und bei 23,7 % zu einem klinischen Ansprechen (Placebo 0 %) (Abb. 1). Das klinische Ansprechen war definiert als kombinierter Endpunkt aus Synchronisation und der Non-24 Clinical Response Scale (N24CRS). In der N24CRS-Skala werden vier Kriterien gleichgewichtig erfasst: der klinische Gesamteindruck der therapiebedingten Veränderungen (Clinical Global Impression of Change Scale, CGI-C), die Zunahme der nächtlichen Gesamtschlafzeit in dem schlechtesten Quartil der Nächte, die Abnahme der Gesamtschlafzeit tagsüber in dem schlechtesten Quartil der Tage und der mittlere Zeitpunkt der Schlafzeiten. Um als klinischer Re-

sponder klassifiziert zu werden, war die Synchronisation plus einem Wert ≥ 3 auf der N24CRS-Skala erforderlich. Verglichen mit Patienten in der Placebogruppe hatten Tasimelteon-behandelte Patienten mehr Nachtschlaf und weniger Tagesschlaf pro Tag während ihrer schlechtesten Behandlungstage relativ zur Ausgangslage (Abb. 1).

In die *RESET-Studie* wurden 20 vollblinde Patienten eingeschlossen, die ihren Zyklus unter Tasimelteon synchronisiert hatten. Sie wurden zur Hälfte randomisiert auf Placebo umgestellt. 9/10 Patienten in der Tasimelteongruppe hatten nach 8 Wochen ihre Synchronisierung beibehalten, jedoch nur 2/10 in der Placebogruppe. Dies zeigte sich auch darin, dass die Nachtschlafzeiten in der Placebogruppe wieder deutlich abnahmen und die Tagesschlafzeiten wieder zunahmen, während sie in der Tasimelteon-Gruppe relativ stabil blieben (Abb. 2). Die Patienten wurden als nicht-synchronisiert eingestuft, wenn ihre zirkadiane Periode $\geq 24,1$ war [16].

Tasimelteon wurde insgesamt gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (17 % vs. 7 % unter Placebo), erhöhte Leberenzyme (10 % vs. 5 % unter Placebo) und Alpträume oder anomale Träume (10 % vs. 0 % unter Placebo). Am nächsten Tag zeigten sich keine Resteffekte, keine Schläfrigkeit, keine klinisch relevanten endokrinen Effekte und auch kein erhöhtes Risiko für Entzugserscheinungen oder Suizidalität [16]. Die Studien zeigen, dass Tasimelteon bei einem signifikanten Teil von Non-24-Patienten eine Synchronisierung der zirkadianen Rhythmen mit dem 24-Stunden-Tag herbeiführen kann und diese auch bei fortgesetzter Behandlung beibehalten wird.

Fazit für die Praxis

- Non-24 ist mit einem hohen Leidensdruck für blinde Personen verbunden
- Bei jedem blinden Patienten mit Schlafstörungen an Non-24 denken
- Führen eines Schlafstagebuchs oft über zwei Wochen hinaus erforderlich
- Zusätzliche Aktigraphie hilfreich

- Therapieziel ist eine kausale Behandlung der zirkadianen Nicht-Synchronisation
- Tasimelteon als neue, spezifische Therapie zur Synchronisierung der zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmusstörung demnächst verfügbar

Korrespondenzadresse

Prof. I. Fietze

Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
ingo.fietze@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I. Fietze, C. Nissen, T. Erler und P. Young sind Mitglieder eines Advisory Boards der Firma Vanda Pharmaceuticals.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatur

1. American Academy of Sleep Medicine (2014) International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual, 3. Aufl. American Academy of Sleep Medicine, Darien
2. American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition. <http://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>, Zugriffen: 1. April 2016
3. Arendt J (2006) Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int* 23:21–37
4. Benloucif S, Burgess HJ, Klerman EB et al (2008) Measuring melatonin in humans. *J Clin Sleep Med* 4:66–69
5. Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA), Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) (2011) Leitlinie Nr. 7: Versorgung von Sehbehinderten und Blinden. <http://augeninfo.de/leit/leit07.pdf>, Zugriffen: 1. April 2016
6. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A (2003) Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 15:432–437
7. Czeisler CA, Gooley JJ (2007) Sleep and circadian rhythms in humans. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 72:579–597
8. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (GFN) (2012) S1-Leitlinie Insomnie. Verlängert bis 2016
9. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2009) S3-Leitlinie Nicht

- erholbarer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* (Berl) 13:4–160
10. Dijk DJ, Duffy JF, Silva EJ et al (2012) Amplitude reduction and phase shifts of melatonin, cortisol and other circadian rhythms after a gradual advance of sleep and light exposure in humans. *PLoS ONE* 7:e30037 doi:10.1371/journal.pone.0030037.
 11. Flynn-Evans EE, Tabandeh H, Skene DJ et al (2014) Circadian rhythm disorders and melatonin production in 127 blind women with and without light perception. *J Biol Rhythms* 29:215–224
 12. Flynn-Evans EE, Lockley SW (2016) A pre-screening questionnaire to predict Non-24 hour sleep wake rhythm disorder (N24HSWD) among the blind. *J Clin Sleep Med*: (Epub ahead of print)
 13. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V et al (2014) Melatonergic drugs in clinical practice. *Arzneimittelforschung* 58:1–10
 14. Kalsbeek A, Scheer FA, Perreau-Lenz S et al (2011) Circadian disruption and SCN control of energy metabolism. *FEBS Lett* 585:1412–1426
 15. Lockley SW, Skene DJ, Arendt J et al (1997) Relationship between melatonin rhythms and visual loss in the blind. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3763–3770
 16. Lockley SW, Dressman MA, Licamele L et al (2015) Tasimelteon for non-24-hour sleep-wake disorder in totally blind people (SET and RESET): two multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet* 386:1754–1764
 17. Medice, Fachinformation Circadin® 2 mg Retardtabletten. Stand Juli 2015
 18. Münch M, Bromundt V (2012) Light and chronobiology: implications for health and disease. *Dialogues Clin Neurosci* 14:448–453
 19. Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasab V et al (2008) Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol* 85:335–353
 20. Sack RL, Lewy AJ, Blood ML et al (1992) Circadian rhythm abnormalities in totally blind people: incidence and clinical significance. *J Clin Endocrinol Metab* 75:127–134
 21. Sack RL, Lewy AJ (2001) Circadian rhythm sleep disorders: lessons from the blind. *Sleep Med Rev* 5:189–206
 22. Skene DJ, Lockley SW, Thapan K et al (1999) Effects of light on human circadian rhythms. *Reprod Nutr Dev* 39:295–304
 23. Uchiyama M, Lockley SW (2015) Non-24-hour sleep-wake rhythm disorder in sighted and blind patients. *Sleep Med Clin* 10:495–516
 24. Vanda Pharmaceuticals, EMA SmPC HETLIOZ® 20 mg hard capsules. Stand Juli 2015
 25. WHO (2014) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/>, Zugriffen: 1. April 2016



Alle Inhalte Ihrer Zeitschrift freischalten: Das Online-Archiv von *Somnologie*

SpringerMedizin.de bietet Ihnen Zugang zu allen elektronisch verfügbaren Ausgaben Ihrer Zeitschrift – unabhängig davon, seit wann Sie die Zeitschrift abonniert haben.

So einfach erhalten Sie Zugang zum Online-Archiv:

1. Registrieren Sie sich einmalig auf www.springermedizin.de. Geben Sie dabei Ihre Abonummer und EFN-Nummer an.
2. Die Zugangsdaten für die Anmeldung (Login) erhalten Sie per E-Mail. Falls Sie bereits registriert sind, können Sie Ihr Zeitschriftenabo auch nachträglich unter „Meine Daten“ hinzufügen.
3. Ab sofort können Sie das komplette Online-Archiv Ihrer Zeitschrift für Fortbildung und Recherche nutzen.

Fragen zu Ihrem Online-Zugang beantwortet unser Kundenservice unter:

Kundenservice@springermedizin.de

Telefonisch erreichen Sie die Hotline montags bis freitags von 9.00 bis 17.00 Uhr kostenfrei unter 0800-77 80 777 sowie gebührenpflichtig aus dem Ausland unter +49 30 884 293 600.

